

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07F 9/28

C07F 15/00 B01J 31/24

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01139087.5

[43] 公开日 2002 年 7 月 3 日

[11] 公开号 CN 1356334A

[22] 申请日 2001.12.7 [21] 申请号 01139087.5

[71] 申请人 中国科学院上海有机化学研究所

地址 200032 上海市枫林路 354 号

[72] 发明人 丁奎岭 沈小强 李 欣

[74] 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

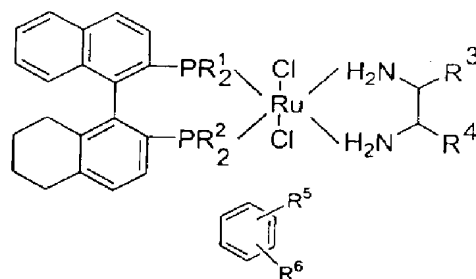
代理人 邬震中

权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 非  $C_2$  对称轴手性双膦配体的金属络合物、合成方法及其在酮的不对称催化氢化中的应用

### [57] 摘要

本发明涉及一类有非  $C_2$  对称轴手性的双膦配体的金属络合物、合成方法及其在酮的不对称催化氢化中的应用。该络合物由 R 或 S 构型的  $H_4$ -BINAP、二价钌化和物和 R 或 S 构型的二胺经络合而成。络合物的结构式如上式, 其中:  $R^1$  和  $R^2$  分别为:  $C_{1-12}$  的烃基或上下式。所述的烃基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环戊基、环己基、环庚基或 1-萘基、2-萘基等, 其中:  $R^5$ ,  $R^6$  可以分别为氢、甲基、叔丁基、甲氧基、三氟甲基或卤素;  $R^3$  或  $R^4$  分别为: H、Ph、甲基、乙基、异丙基、 $-CH_2CH_2-$  或对甲氧基苯基, 或者  $R^3$  和  $R^4 = -CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 。

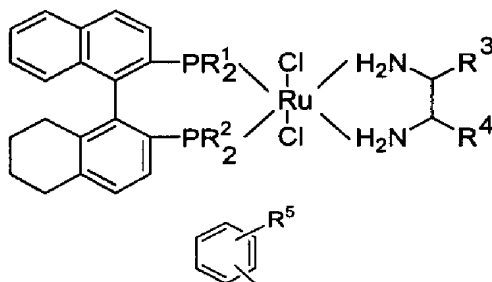


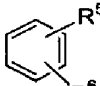
知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

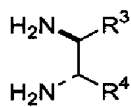
## 权利要求书

1、一种新型非  $C_2$  对称轴手性双膦配体的金属络合物，其具有如下的结构式：



其中： $R^1$  和  $R^2$  分别为： $C_{1-12}$  的烃基或 ，所述的烃基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环戊基、环己基、环庚基或 1-萘基或 2-萘基，其中： $R^5, R^6$  可以分别为氢、甲基、叔丁基、甲氧基、三氟甲基或卤素； $R^3$  或  $R^4$  分别为： $H$ 、 $Ph$ 、甲基、乙基、异丙基、 $-CH_2CH_2-$  或对甲氧基苯基，或者  $R^3$  和  $R^4 = -CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 。

2、如权利要求 1 所述的一种新型非  $C_2$  对称轴手性双膦配体的金属络合物的合成方法，其特征是由双膦配体( $H_4$ -BINAP)和二价钌化合物及结构式为



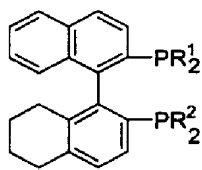
的二胺通过下述二种络合方法之一方法获得：

1)、在有机极性溶剂中，二价钌化合物、 $H_4$ -BINAP 与上述二胺的摩尔比为 1:0.5-2.0:0.5-2.0, 在  $0-120^\circ C$  反应 1-25 小时；

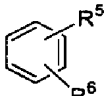
或者 2)、在有机极性溶剂中，二价钌化合物、 $H_4$ -BINAP 摩尔比为 1:0.5-2.0, 在  $80-120^\circ C$  反应 5-30 分钟；然后加入上述的二胺，在  $0-40^\circ C$  反应 1-24 小时其中  $H_4$ -BINAP 与二胺的摩尔比为 1:0.5-2.0；

所述的有机极性溶剂是  $N,N$ -二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、 $N,N$ -二甲基乙酰胺或甲苯；

所述的二价钌化合物是  $[RuCl_2(C_6H_6)]_2$ 、 $[RuCl_2(C_{10}H_{14})]_2$ 、 $[RuCl_2(1, 5-C_8H_{12})]_2$  或  $[RuCl_2(CO)_3]_2$ ，其中： $C_{10}H_{14}$ =对甲基异丙基苯， $1,5-C_8H_{12}$ =1,5-环辛二烯；



所述的  $H_4$ -BINAP 结构式为 ，其中： $R^1$  和  $R^2$  分别为  $C_{1-12}$  的烃

基或  , 所述的烃基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环戊基、环己基、环庚基或 1-萘基或 2-萘基;  $R^5, R^6$  分别为氢、甲基、叔丁基、甲氧基、三氟甲基或卤素;

上述二胺中,  $R^3$  或  $R^4$  分别为: H、Ph、甲基、乙基、异丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  或对甲氧基苯基; 或者  $R^3$  和  $R^4 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

3、如权利要求 1 所述的一种新型非  $C_2$  对称轴手性双膦配体的金属络合物的应用, 其特征是在酮的不对称催化氢化中用作催化剂。

## 说明书

### 非 $C_2$ 对称轴手性双膦配体的金属络合物、合成方法及其

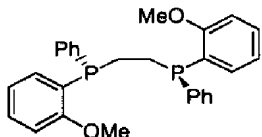
### 在酮的不对称催化氢化中的应用

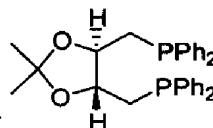
#### 技术领域

本发明是一种非  $C_2$  对称轴手性双膦配体的金属络合物、合成方法及其在酮的不对称催化氢化中的应用。

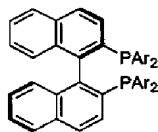
#### 背景技术

不对称催化氢化反应是当前不对称合成研究领域中的热点[Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. (1999) *Asymmetric Hydrogenation*. In: Ojima, I. (ed) *Catalytic Asymmetric Synthesis*. (2nd Ed.), Wiley-VCH: New York (English) 2000], 而设计和开发优良的手性配体及其催化剂体系是不对称催化氢化的关键。1966 年, Wilkinson 发现的  $Rh(Ph_3P)_3Cl$  这一新的高活性催化剂为均相不对称催化氢化的发展提供了前提 [Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711]。1968 年, Knowles 和 Horner 分别报道了用手

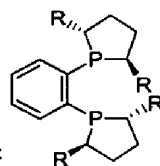
性在磷原子上的膦配体  (DIPAMP) 制备的 Wilkinson 催化剂成功进行了均相不对称催化氢化[Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445], [Horner, L.; Siegel, H.; Buthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942]。自此以后, 应用手性膦配体过渡金属络合物催化的不对称氢化反应成了不对称催化研究中最令人瞩目的领域之一。在短短的三十几年里, 这一领域取得了许多重要突破。1971 年 Morrison 提出作为手性配体磷手性并不是必须的, 膦配体碳骨架上的手性也能有效地进行不对称传递[Morrison, J. D.; Burnett, R. E.; Aguiar, A. M.; Morrow, C. J.; Phillips, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1301]。

这一理论随后被 Kagan 研制的手性的  $C_2$  对称的双膦配体  (DIOP)

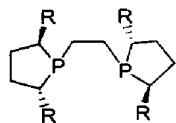
所证实。该配体首次应用于 (Z)-2-乙酰胺基肉桂酸的不对称氢化取得了 88% 的对映选择性 [Kagan, H. B.; Dang, T. P.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481], [Kagan, H. B.; Dang, T. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429]。这些新的认识大大方便了人们对新型手性膦配体的设计和合成。由于碳手性的膦配体比磷手性的膦配体制备相对更容易, 结构变化大, 因此碳手性的膦配体得以快速发展。



1980 年 (BINAP) 的诞生 [Yasuda, A.; Takaya, H.; Miyashita, A.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7392] 以及在 80 年代人们研究的重点逐渐从金属铑转向钌使得不对称催化氢化得以迅猛发展。1986 年 Noyori 新型 BINAP 钌催化剂成功地用于包括脱氢氨基酸在内的多种前手性双键 C=C, C=O, C=N 的不对称氢化, 其特别优异的对映选择性也因此使钌络合物成为光学活性产物或生物活性产物的有效催化剂 [Ohata, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3174], [Takaya, H.; Ohata, T.; Sayo, N.; Komobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.; Kasahara, I.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1596], [Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Komobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5856], [Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Komobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohata, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 629]。新型 Ru-BINAP 催化剂体系的开发与应用克服了铑催化剂体系对底物局限性, 极大的推动了不对称催化氢化研究的发展。



九十年代, Dupont 公司 Burk 等人开发的钌和铑 (DuPHOS) 及

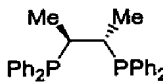


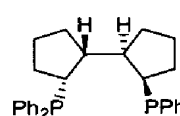
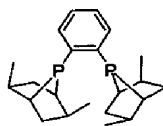
(BPE) 络合物在促进烯胺和酮的不对称氢化和对映选择性方面发挥

出了优良的催化性能 [Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Harlow, R. L. *Organometallics*, **1990**, 9, 2653], [Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8518], [Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V.; Burk, M. J. *Science* **1993**, 259, 479], [Burk, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33,

363]。

不对称催化氢化三十年发展取得的长足进步离不开高活性手性膦配体的不断涌现。到目前为止，已出现了 2000 多种手性膦配体，在众多的手性膦配体中，含手性取代基的双膦配体在过渡金属催化的反应中已证明是最有用的配体，

而且很多都是具有  $C_2$  对称轴的双膦配体，如 BINAP, DIPAMP, ,

(CHIROPHOS), DIOP, BPE, DuPHOS, , , (BICP),

(PENNPHOS)等，由于  $C_2$  对称性有效地减少了过渡态的构象数量，使催化活性片段更加单一，具有轴对性和适当刚性的双膦配体有利于提高反应的对映面识别能力。由丁奎岭等已与本发明同日申请了名称为“新型非  $C_2$  对称轴手性双膦配体、合成方法和用途”中国发明专利，为本发明提供了前提。

光学活性的醇在药物设计和药物合成中是一类重要的中间体，而不对称催化氢化是制备手性醇的一种非常经济、高效、环境友好的方法。近来，Noyori 等人开发出一种对一系列前手性酮非常有效的不对称催化氢化体系，即双膦-钨-二胺催化体系，这一催化氢化体系到目前为止是所有不对称氢化体系中活性最高的[Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2675], [Ohkuma, T.; Ooka, H.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10417], [Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, T.; Kozawa, M.; Katayama, E.; England, A. F.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1703], [Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kozawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokozawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13529], [Ohkuma, T.; Ishii, D.; Takeno, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6510]。

### 发明内容

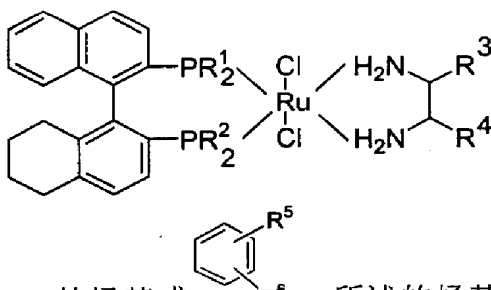
本发明的目的是提供一种新型非  $C_2$  对称轴手性双膦配体的金属络合物。

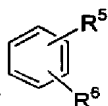
本发明的目的还提供一种上述的新型非  $C_2$  对称轴手性双膦配体的金属络合物的合成方法。

本发明的目的还提供一种上述的新型非  $C_2$  对称轴手性双膦配体的金属络合

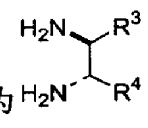
物的用途，即该金属络合物在酮的不对称催化氢化中用作催化剂。

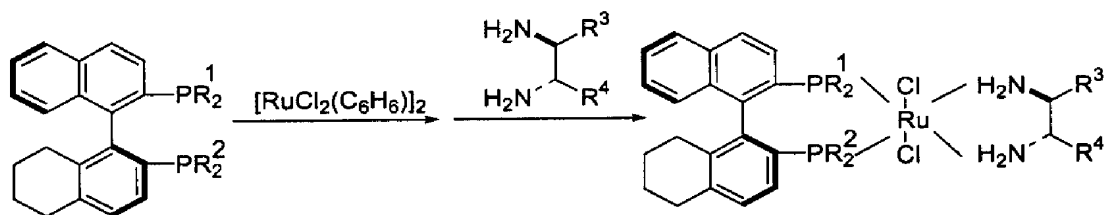
本发明的一种新型非  $C_2$  对称轴手性双膦配体的金属络合物具有如下的结构式：



其中： $R^1$  和  $R^2$  分别为： $C_{1-12}$  的烃基或 ，所述的烃基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环戊基、环己基、环庚基或 1-萘基或 2-萘基等，其中： $R^5, R^6$  可以分别为氢、甲基、叔丁基、甲氧基、三氟甲基或卤素； $R^3$  或  $R^4$  分别为： $H$ 、 $Ph$ 、甲基、乙基、异丙基、 $-CH_2CH_2-$  或对甲氧基苯基，或者  $R^3$  和  $R^4 = -CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 。

本发明的一种上述的新型非  $C_2$  对称轴手性双膦配体的金属络合物的合成方

法，即由双膦配体( $H_4$ -BINAP)和二价  $Ru$  化和物及结构式为  的二胺络合即可得到一系列不同的氢化催化剂。上述金属络合物的制备过程可以用下面反应式表示：



本发明的合成方法具体说明如下：

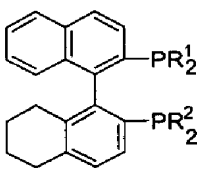
在有机极性溶剂中，二价钌化和物、 $H_4$ -BINAP 与上述的二胺的摩尔比为 1:0.5-2.0:0.5-2.0, 在  $0-120^\circ C$  反应 1-25 小时。

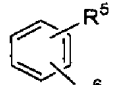
本发明中金属络合物的制备也可分成两步进行。即在有机极性溶剂中，二价钌化和物、 $H_4$ -BINAP 摩尔比为 1:0.5-2.0, 在  $80-120^\circ C$  反应 5-30 分钟，然后降至室温，加入上述的二胺，其中： $H_4$ -BINAP 与二胺的摩尔比为 1:0.5-2.0, 在

0—40℃反应 1-24 小时。

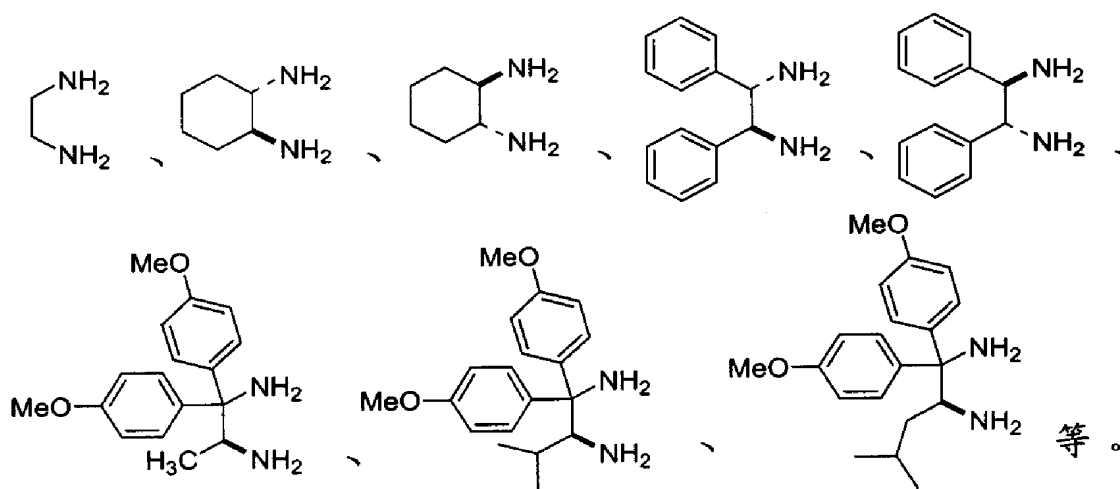
所述的有机极性溶剂可以是 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N,N-二甲基乙酰胺或甲苯等。

所述的二价钌化和物可以是 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ 、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{14})]_2$ 、 $[\text{RuCl}_2(1,5\text{-C}_8\text{H}_{12})]_2$ 和 $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$ 等。(其中： $\text{C}_{10}\text{H}_{14}$ =对甲基异丙基苯,  $1,5\text{-C}_8\text{H}_{12}$ =1,5-环辛二烯)。

所述的  $\text{H}_4\text{-BINAP}$  结构如下： 其中： $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  分别为： $\text{C}_{1-12}$

的烃基或   $\text{R}^6$ ，所述的烃基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环戊基、环己基、环庚基或 1-萘基或 2-萘基等； $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  可以分别为氢、甲基、叔丁基、甲氧基、三氟甲基或卤素等。

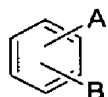
上述结构式为  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{NH}_2$  的二胺中， $\text{R}^3$  或  $\text{R}^4$  分别为： $\text{H}$ 、 $\text{Ph}$ 、甲基、乙基、异丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 对甲氧基苯基等，或者  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。上述二胺可以是如下结构式：



本发明提供的上述的金属络合物可用作不对称催化氢化的催化剂。该金属络合物的合成方法简单，由  $\text{H}_4\text{-BINAP}$ 、二价钌化和物和二胺络合即可以较高产率获得。

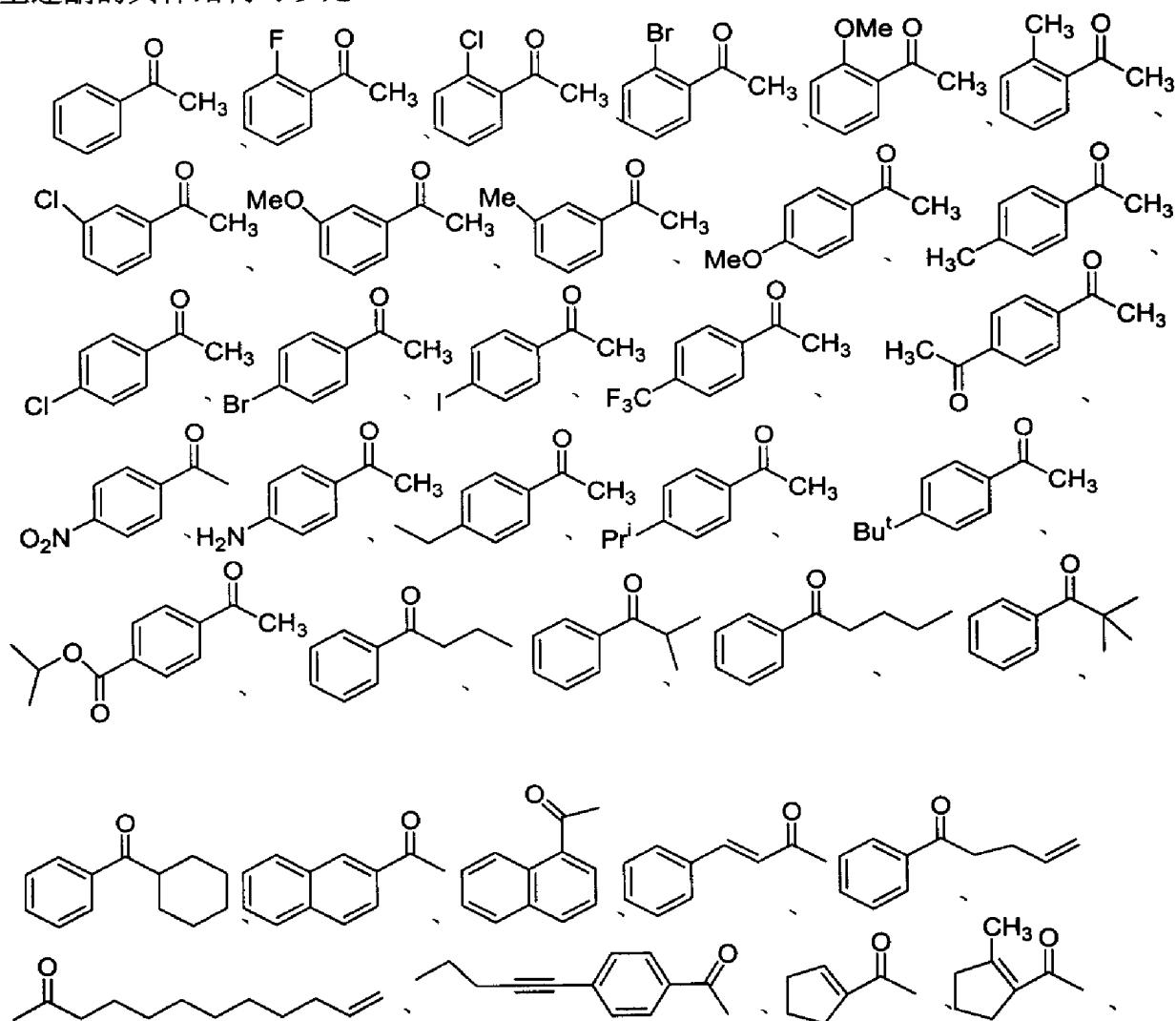


本发明的的金属络合物可用作分子式为  $R^7COR^8$  的酮的催化氢化。其中,  $R^8$  可以是:  $C_{1-8}$  的烃基,如: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、苯基、苄基、对甲基苯基、对甲氧基苯基、对氟苯基、二甲胺基甲基或二甲胺基乙基;  $R^7$  可以是:  $C_{1-12}$  的烃基、1-萘基、2-萘基、2-呋喃基、2-苯并呋喃基、2, 5-二甲基-3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-乙酰基-2-吡啶基、二茂铁基、2-噻唑基、苯乙烯基或

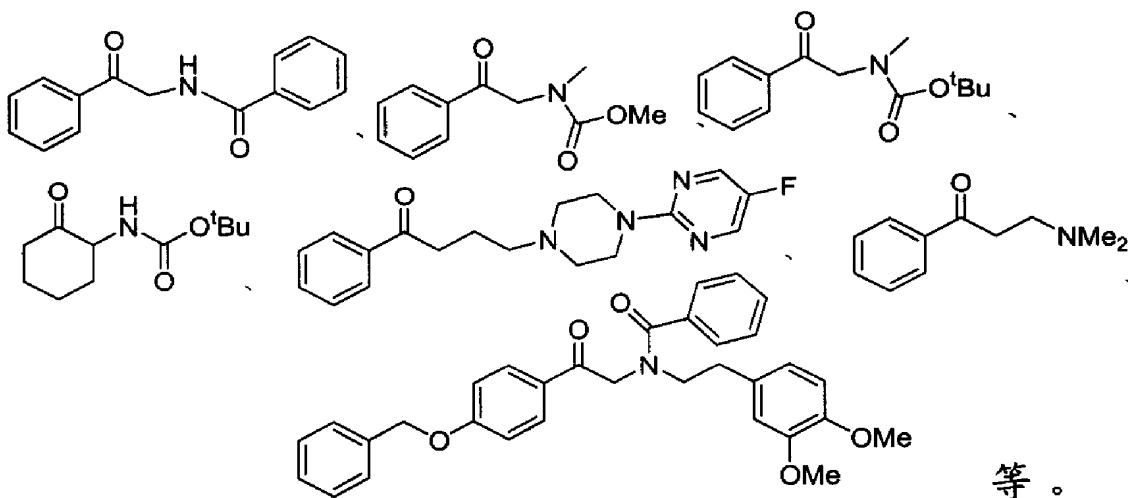


其中: A 或 B 可以是: 氢、卤素、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、三氟甲基、乙酰基、硝基或胺基等。

上述酮的具体结构可以是:



[illegible]



对酮的氢化过程具体说明如下：

在氩气保护下，将催化剂和碱按一定的比例加入 Schlenk 瓶中，然后将 Schlenk 瓶中气体用氩气置换三次，然后用注射器加入无水脱过气的溶剂，将此溶液脱气三次后在氩气氛下 60℃ 搅拌 10-120 分钟，得澄清的淡黄色溶液，将此溶液冷

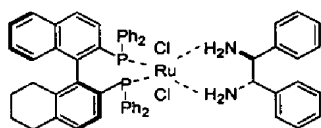
却至 25℃，然后在氩气保护下加入底物酮，溶剂在 25℃ 下搅拌 15-60 分钟，然后在手套箱中将此溶液转移至高压釜中，用氢气将高压釜中的氮气小心置换三次后，加入 10 大气压的氢气，在 25℃ 下搅拌 2-72 小时后，小心地高压釜中的氢气放掉，过滤，蒸除溶剂得粗产物。分别用核磁共振和高效液相色谱测定反应的转化率和产物的 ee 值。

催化氢化过程所用的碱可以是：氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、乙醇钠、乙醇钾、异丙醇钠、异丙醇钾、异丙醇铝。所用的溶剂可以是：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇。

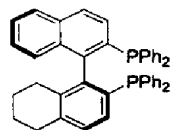
用本发明所提供的金属络合物对一系列前手性酮（ $R^7COR^8$ ）实行不对称催化氢化，发现这类新型的非  $C_2$  对称的双膦配体的金属络合物同样具有优良的活性和对应选择性并且具有极大的工业应用前景。

### 具体实施方式

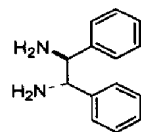
通过下述实施例将有助于进一步理解本发明，但并不限制本发明的内容。本发明的制备方法可以进一步用代表性化合物的制备过程体现如下：



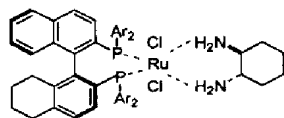
### 实施例 1: (1)的合成



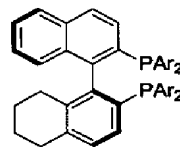
在氩气保护下, 将 125mg  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$  和 315mg 加入 Schlenk 瓶中, 然后将 Schlenk 瓶中气体用氩气置换三次, 然后用注射器加入无水的脱过气的 DMF 4 mL, 在氩气氛下将此悬浮液在  $100^\circ\text{C}$  下搅拌 10 分钟, 得澄清的



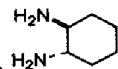
棕红色溶液, 将此溶液冷却至  $25^\circ\text{C}$ , 然后在氩气保护下加入 112.5mg, 然后在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 6 小时, 在 1mmHg 下将溶剂抽除 (温度小于  $50^\circ\text{C}$ ), 将残余物溶解于 12mL 二氯甲烷之中, 过滤掉不溶物, 然后将滤液浓缩至约 2mL 加入 12mL 乙醚, 沉淀出淡棕色粉末, 移走上层清液, 真空干燥粉末得淡黄色粉末状固体 450mg, 产率 89%。



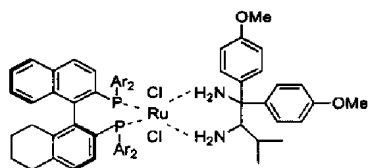
### 实施例 2: (2)的合成(其中: Ar=对甲基苯基)



在氩气保护下, 将 75mg  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$  和 206mg 加入 Schlenk 瓶中, 然后将 Schlenk 瓶中气体用氩气置换三次, 然后用注射器加入无水的脱过气的 DMF 3 mL, 在氩气氛下将此悬浮液在  $110^\circ\text{C}$  下搅拌 20 分钟, 得澄清的

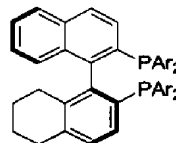


棕红色溶液, 将此溶液冷却至  $25^\circ\text{C}$ , 然后在氩气保护下加入 36mg, 然后在  $15^\circ\text{C}$  下搅拌 3 小时, 在 1mmHg 下将溶剂抽除 (温度小于  $50^\circ\text{C}$ ), 将残余物溶解于 10mL 二氯甲烷之中, 过滤掉不溶物, 然后将滤液浓缩至约 2mL 加入 10mL 乙醚, 沉淀出淡棕色粉末, 移走上层清液, 真空干燥粉末得淡黄色粉末状固体 217mg, 产率 80%。

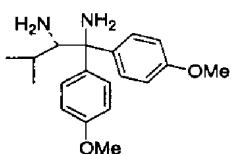


实施例 3:

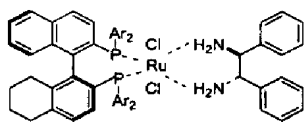
(3)的合成(其中: Ar=3,5-二甲基苯基)



在氩气保护下, 将 166.7mg  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$  和 0.50g 加入 Schlenk 瓶中, 然后将 Schlenk 瓶中气体用氩气置换三次, 然后用注射器加入无水的脱过气的 DMF 5 mL, 在氩气氛下将此悬浮液在 100℃下搅拌 10 分钟, 得澄清的棕红色溶液, 将此溶液冷却至 25℃, 然后在氩气保护下加入

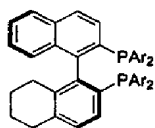


213mg, 然后在 25℃下搅拌 8 小时, 在 1mmHg 下将溶剂抽除(温度小于 50℃), 将残余物溶解于 15mL 二氯甲烷之中, 过滤掉不溶物, 然后将滤液浓缩至约 2mL 加入 15mL 乙醚, 沉淀出淡棕色粉末, 移走上层清液, 真空干燥粉末得淡黄色粉末状固体 709mg, 产率 85%。

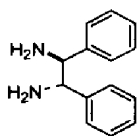


实施例 4:

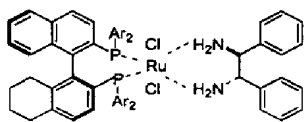
(其中: Ar=对甲基苯基)



采用化合物 (其中: Ar=对甲基苯基)、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$  和

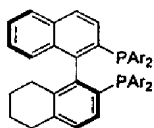


为原料出发, 合成方法同实施例 1, 即可制得化合物 4 为催化剂。产率 80%。

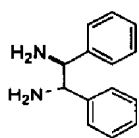


实施例 5:

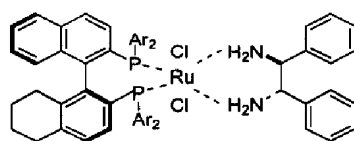
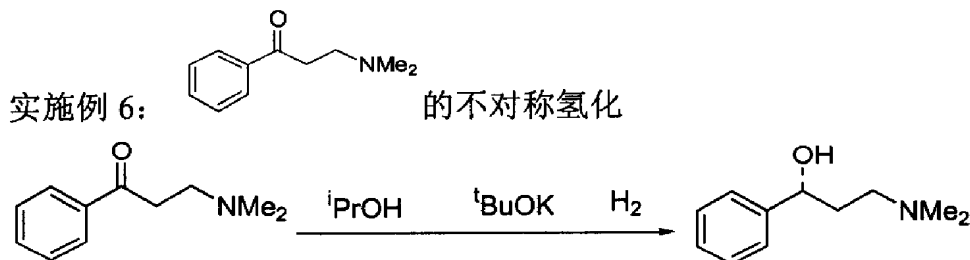
(其中: Ar=3, 5-二甲基苯基)



采用化合物 (其中: Ar=3,5-二甲基苯基)、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$  和

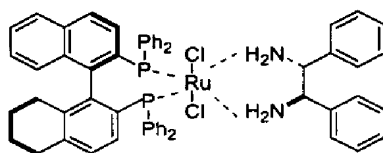
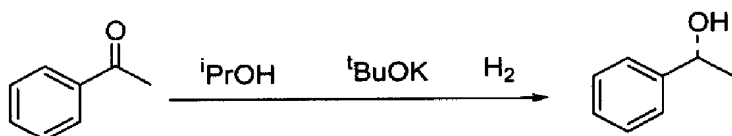


为原料出发，合成方法同实施例 1，即可制得化合物 5 为催化剂。产率 80%。



在氩气保护下，将 3.4mg (其中：Ar=3,5-二甲基苯基) 和 6.7mg 叔丁醇钾加入 Schlenk 瓶中，然后将 Schlenk 瓶中气体用氩气置换三次，然后用注射器加入无水的脱过气的异丙醇 15 mL，将此溶液脱气三次后在氩气氛下 60℃ 搅拌 30 分钟，得澄清的淡黄色溶液，将此溶液冷却至 25℃，然后在氩气保护下加入 N,N-二甲基苯丙酮 5.3g，异丙醇 15 mL 在 25℃ 下搅拌 30 分钟，然后在手套箱中将此溶液转移至高压釜中，用氢气将高压釜中的氮气小心置换三次后，加入 10 大气压的氢气，在 25℃ 下搅拌 24 小时后，小心地高压釜中的氢气放掉，过滤，蒸除溶剂得粗产物。核磁共振显示转化率 100 %，HPLC(Chiralcel OD) ee 98%。

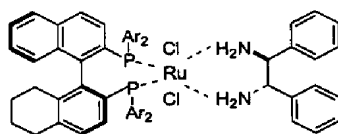
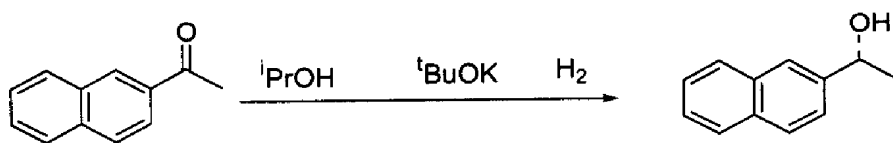
实施例 7: 苯乙酮的不对称氢化



在氩气保护下，将 3.0mg 加入 Schlenk 瓶中，然后将 Schlenk 瓶中气体用氩气置换三次，然后在氩气保护下用注射器加入无水的脱过气的异丙醇 60 mL 和 3.0 mL(1M) 的叔丁醇钾的异丙醇溶液及苯乙酮 36g，将此溶液脱气三次，然后在手套箱中将此溶液转移至高压釜中，用氢气将

高压釜中的氮气小心置换三次后，加入 50 大气压的氢气，在 40℃ 下搅拌 48 小时后，小心地高压釜中的氢气放掉，过滤，蒸除溶剂得粗产物。核磁共振显示转化率 100%，HPLC(Chiralcel OD) ee 80%。

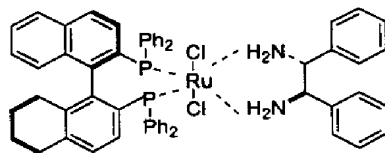
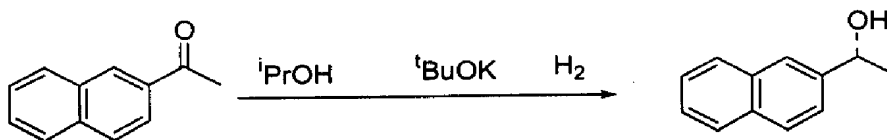
#### 实施例 8: $\beta$ -萘乙酮的不对称氢化



在氩气保护下，将 1.2mg (其中:Ar=3, 5-二甲基苯基)加入 Schlenk 瓶中，然后将 Schlenk 瓶中气体用氩气置换三次，然后在氩气

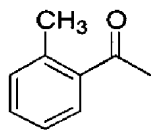
保护下用注射器加入无水的脱过气的异丙醇 10 mL 和 0.4 mL(1M) 的叔丁醇钾的异丙醇溶液及  $\beta$ -萘乙酮 0.85g，将此溶液脱气三次,然后在手套箱中将此溶液转移至高压釜中，用氢气将高压釜中的氮气小心置换三次后，加入 10 大气压的氢气，在 20℃ 下搅拌 20 小时后，小心地高压釜中的氢气放掉，过滤，蒸除溶剂得粗产物。核磁共振显示转化率 100%，HPLC(Chiralpak AS) ee 82%。

#### 实施例 9: $\beta$ -萘乙酮的不对称氢化



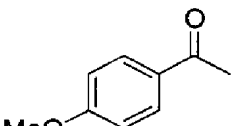
在氩气保护下，将 1.1mg 加入 Schlenk 瓶中，然

后将 Schlenk 瓶中气体用氩气置换三次，然后在氩气保护下用注射器加入无水的脱过气的异丙醇 10 mL 和 0.4 mL(1M) 的叔丁醇钾的异丙醇溶液及  $\beta$ -萘乙酮 0.85g，将此溶液脱气三次,然后在手套箱中将此溶液转移至高压釜中，用氢气将高压釜中的氮气小心置换三次后，加入 10 大气压的氢气，在 20℃ 下搅拌 20 小时后，小心地高压釜中的氢气放掉，过滤，蒸除溶剂得粗产物。核磁共振显示转化率 100%，HPLC(Chiralpak AS) ee 80%。



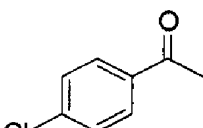
实施例 10: 的不对称氢化

采用化合物邻甲基苯乙酮为底物出发化合物 **1** 为催化剂, 氢化方法同实施例 7。转化率 100%, HPLC ee 91%。



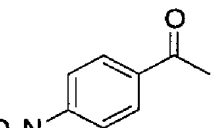
实施例 11: MeO- 的不对称氢化

采用化合物对甲氧基苯乙酮为底物出发化合物 **1** 为催化剂, 氢化方法同实施例 7。转化率 100%, HPLC ee 89%。



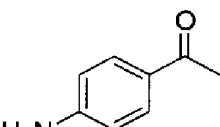
实施例 12: Cl- 的不对称氢化

采用化合物对氯苯乙酮为底物出发化合物 **1** 为催化剂, 氢化方法同实施例 7。转化率 100%, HPLC ee 92%。



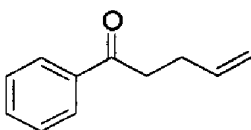
实施例 13: O<sub>2</sub>N- 的不对称氢化

采用化合物对硝基苯乙酮为底物出发化合物 **4** 为催化剂, 氢化方法同实施例 7。转化率 100%, HPLC ee 97%。



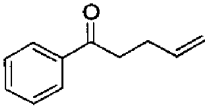
实施例 14: H<sub>2</sub>N- 的不对称氢化

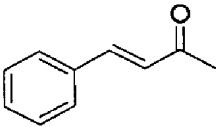
采用化合物对氨基苯乙酮为底物出发化合物 **4** 为催化剂, 氢化方法同实施例 7。转化率 100%, HPLC ee 95%。

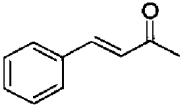


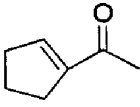
实施例 15: 的不对称氢化

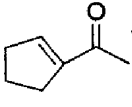


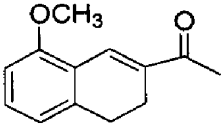
采用化合物  为底物出发化合物 **3** 为催化剂，氢化方法同实施例 6。转化率 100%，HPLC ee 85%。

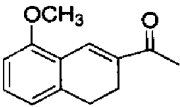
实施例 16:  的不对称氢化

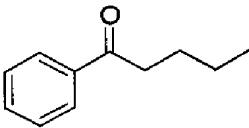
采用化合物  为底物出发化合物 **3** 为催化剂，氢化方法同实施例 6。转化率 100%，HPLC ee 70%。

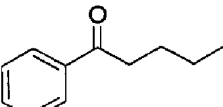
实施例 17:  的不对称氢化

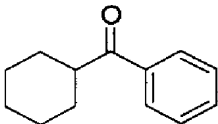
采用化合物  为底物出发化合物 **2** 为催化剂，氢化方法同实施例 8。转化率 100%，HPLC ee 86%。

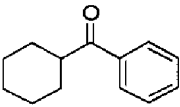
实施例 18:  的不对称氢化

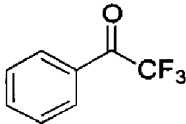
采用化合物  为底物出发化合物 **5** 为催化剂，氢化方法同实施例 7。转化率 100%，HPLC ee 90%。

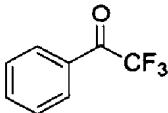
实施例 19:  的不对称氢化

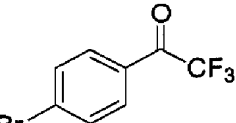
采用化合物  为底物出发化合物 **5** 为催化剂，氢化方法同实施例 7。转化率 100%，HPLC ee 80%。

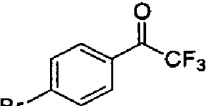
实施例 20:  的不对称氢化

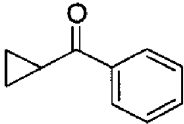
采用化合物  为底物出发化合物 **3** 为催化剂，氢化方法同实施例 5。产率 96%。

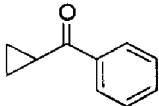
实施例 21:  的不对称氢化

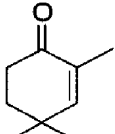
采用化合物  为底物出发化合物 **4** 为催化剂，氢化方法同实施例 8。转化率 100%，HPLC ee 94%。

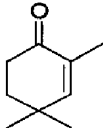
实施例 22:  的不对称氢化

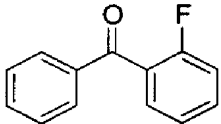
采用化合物  为底物出发化合物 **4** 为催化剂，氢化方法同实施例 4。转化率 100%，HPLC ee 91%。

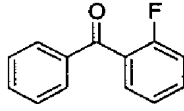
实施例 23:  的不对称氢化

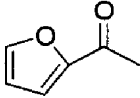
采用化合物  为底物出发化合物 **5** 为催化剂，氢化方法同实施例 7。转化率 100%，HPLC ee 93%。

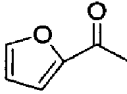
实施例 24:  的不对称氢化

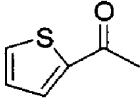
采用化合物  为底物出发化合物 **5** 为催化剂, 氢化方法同实施例 6。  
转化率 100%, HPLC ee 94%。

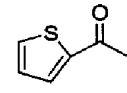
实施例 25:  的不对称氢化

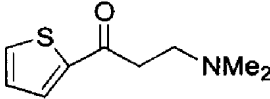
采用化合物  为底物出发化合物 **5** 为催化剂, 氢化方法同实施例 7。转化率 100%, HPLC ee 95%。

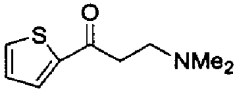
实施例 26:  的不对称氢化

采用化合物  为底物出发化合物 **5** 为催化剂, 氢化方法同实施例 7。  
转化率 100%, HPLC ee 94%。

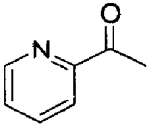
实施例 27:  的不对称氢化

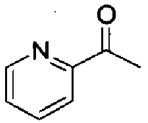
采用化合物  为底物出发化合物 **4** 为催化剂, 氢化方法同实施例 7。  
转化率 100%, HPLC ee 95%。

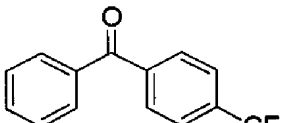
实施例 28:  的不对称氢化

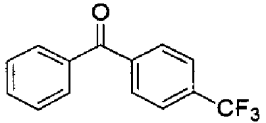
采用化合物  为底物出发化合物 **5** 为催化剂, 氢化方法同实

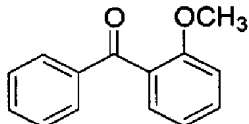
施例 7。转化率 100%，HPLC ee 81%。

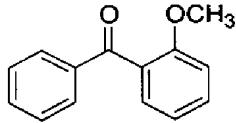
实施例 29:  的不对称氢化

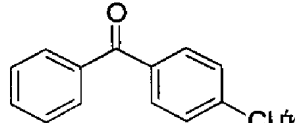
采用化合物  为底物出发化合物 **1** 为催化剂，氢化方法同实施例 7。  
转化率 100%，HPLC ee 92%。

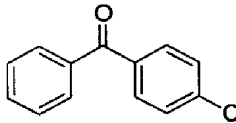
实施例 30:  的不对称氢化

采用化合物  为底物出发化合物 **5** 为催化剂，氢化方法同  
实施例 7。转化率 100%，HPLC ee 96%。

实施例 31:  的不对称氢化

采用化合物  为底物出发化合物 **5** 为催化剂，氢化方法同实  
施例 7。转化率 100%，HPLC ee 97%。

实施例 32:  的不对称氢化

采用化合物  为底物出发化合物 **4** 为催化剂，氢化方法同实  
施例 7。转化率 100%，HPLC ee 96%。